

症例報告 硫酸マグネシウム投与前後でイオン化マグネシウム濃度を測定した小児気管支喘息大発作の2症例

昭和大学医学部小児科学講座

矢川 綾子 中村 俊紀 宮沢 篤生
阿部 祥英 石川 良子 北條 菜穂
神谷 太郎 今井 孝成 板橋家頭夫

要約：初期治療に反応が乏しかった気管支喘息大発作の2症例に、硫酸マグネシウム（以下 MgSO_4 ）を点滴静注し呼吸状態などの改善が得られた。また MgSO_4 投与前と1時間後に血清総Mg値（total Mg：以下 tMg）と血漿イオン化Mg値（ionized Mg：以下 iMg）および血漿イオン化カルシウム（ionized calcium：以下 iCa）を測定した。2症例とも MgSO_4 投与前後で tMg と iMg は上昇し、iCa/iMg 比は低下した。作用メカニズムから特に iCa/iMg の変化は MgSO_4 投与の効果判定の指標となる可能性が示唆された。今後は症例数を増やしてその効果と安全性を明確にし、気管支喘息治療における位置づけを定めていく。

キーワード：小児気管支喘息、呼吸不全、硫酸マグネシウム、イオン化マグネシウム

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012¹⁾では、大発作や呼吸不全に対する初期治療として酸素投与、副腎皮質ステロイド全身投与、塩酸イソプロテレンール持続吸入、アミノフィリン持続静脈注射を推奨している。またこれらの治療を行っても呼吸状態が改善しない場合は人工呼吸管理を推奨しており、硫酸マグネシウム（以下 MgSO_4 ）投与に関する記載はない。一方、欧米のガイドラインでは MgSO_4 の投与に明確な位置づけがある。Global Initiative for asthma（以下 GINA）のガイドライン²⁾において、成人では受診時の% FEV₁（percent predicted forced expiratory volume in one second）が25～30%の症例、または初期治療に反応が乏しい症例、小児では初期治療を開始して1時間後も% FEV₁が60%以下である症例に MgSO_4 投与の考慮を推奨している。また、小児において MgSO_4 投与に関するメタアナリシスでも、呼吸機能の改善に有効であるとする報告がある³⁾。

体内では tMg の内、約70～80%が iMg として存在し、その生理活性は主に iMg が持つとされている。気管支喘息における MgSO_4 の作用機序は、iMg が細胞外で iCa のアンタゴニストとして作用し、iCa の平滑筋の収縮作用を抑制することで平滑筋が弛緩

すると考えられている^{4,5)}。さらには、iMg だけでなく iCa/iMg の変化が症状の改善に関連があるとの報告もある。

昭和大学小児科では初期治療に反応が乏しく、人工呼吸管理が必要となる可能性のある症例に MgSO_4 を投与している⁶⁾。今回気管支喘息大発作にて入院加療を要し、 MgSO_4 を投与し症状が改善した症例を2例経験したとともに、経過中に血清総Mg値（total Mg：以下 tMg）と血漿イオン化Mg値（ionized Mg：以下 iMg）を測定しており、iCa/iMg 比の評価も含めて考察を加え報告する。

研究方法

当科では MgSO_4 投与の対象は、気管支喘息大発作もしくは呼吸不全の児で、初期治療に反応が乏しく、十分な酸素投与下でも経皮的酸素飽和度（以下 SpO_2 ）が93%以下の場合や血液ガス分析で二酸化炭素分圧（以下 PCO_2 ）が50 mmHg 以上の場合のいずれかを満たす場合、または呼吸障害が著しく不穏状態が持続する場合としている。

MgSO_4 投与方法は MgSO_4 50 mg/kg（最大2 g）を20分かけて緩徐静脈注射し、必要に応じて6時間間隔で反復投与した。

治療効果は、投与開始時から経時的に喘鳴スコア⁷⁾、血液ガス分析で評価した。喘鳴スコアは呼吸数、喘鳴、陥没呼吸、SpO₂についてそれぞれ0～2点、最大8点で評価した⁷⁾。また、投与前と1時間後にiMgとtMgおよび血漿イオン化カルシウム(ionized calcium：以下iCa)を測定した。本治療は、昭和大学医学部の倫理委員会の承認を得て行い、保護者に十分なインフォームドコンセントが行われた。

症 例

症例 1

9歳4か月、男児。

主訴：喘鳴、呼吸困難。

家族歴：兄 気管支喘息。

既往歴：花粉症。

現病歴：気管支喘息は月齢11発症、当院外来にて加療中で、最近の重症度は軽症持続型であった。入院前日から咳嗽が出現し喘鳴が増悪したため、入院当日に前医を経由し当院救急外来を受診した。外来治療に反応せず、気管支喘息大発作であったため緊急入院となった。

入院時現症：身長132.6 cm(+0.1 SD)、体重28.8 kg(−0.3 SD)、体温36.8℃、血圧102/54 mmHg、心拍数128回/分、呼吸数44回/分、SpO₂ 88% (酸素非投与)。

意識清明であったが会話は単語単位であり、活動性不良であった。全肺野に笛声喘鳴を聴取し、呼吸音は減弱、陥没呼吸も強く認め、喘鳴スコアは6点(呼吸数1点、喘鳴1点、SPO₂ 2点、陥没呼吸2点)であった。心音は整で雑音は認めず、腹部は平坦軟であった。

入院時検査所見：血算、生化学では軽度の炎症反応上昇を認めた以外に異常はなかった。静脈血液ガス分析で呼吸性アシドーシスを認めた(表1)。胸部エックス線撮影では肺の過膨張と透過性亢進を認めたが、浸潤影は認めなかった。

入院後経過：気管支喘息大発作の診断で、メチルプレドニゾロン(以下mPSL)、静脈注射(1.5 mg/kg/回、1日3回)、アミノフィリン持続点滴静脈注射(0.8 mg/kg/時)、塩酸イソプロテノール持続吸入(酸素流量10 L/分、濃度100%)により治療を開始した。一旦呼吸状態の改善傾向を認めたが、

入院16時間後から持続吸入下でSpO₂ 90%と酸素化が再び悪化した。

治療に反応の乏しい気管支喘息大発作に対しMgSO₄を投与した。投与30分後でSpO₂は90%から97%へ、心拍数は132回/分から122回/分に速やかに改善した。また投与1時間後で呼吸数は42回/分から36回/分へ、喘鳴スコアは6点から4点に改善した。MgSO₄は6時間毎に3日間、計5回投与したが、有害事象を認めなかった。塩酸イソプロテノールは入院第9病日、mPSLは入院第12病日に終了し、全入院期間は17日間であった。

MgSO₄投与前後でtMg値は2.2 mg/dlから3.4 mg/dl、iMgは0.54 mmol/lから0.66 mmol/l、iCa/iMg比は2.1から1.5に変化した(表2)。

症例 2

3歳6か月の女児。

主訴：喘鳴、呼吸困難。

家族歴：父 アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、母 アレルギー性鼻炎、姉 気管支喘息。

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：気管支喘息は2歳発症、当院外来にて加

表 1 症例 1 入院時検査所見

静脈血血液ガス分析			
pH	7.31	Na	136.4 mEq/l
PCO ₂	46.9 mmHg	K	4.1 mEq/l
HCO ₃ ⁻	21.3 mmol/l	Cl	101.5 mEq/l
BE	−2.2 mmol/l	Mg	2.3 mg/dl
		CRP	0.5 mg/dl
血算			
WBC	9300/μl	アレルギー	
Seg	92 %	総IgE	589 IU/ml
Stab	0.5 %	抗原特異的IgE	
Lymph	4.5 %	(ImmunoCAP 法)	
Mono	2.5 %	ヤケヒョウヒダニ	
Baso	0.5 %		> 100 UA/ml
RBC	544 万/μl	スギ	12.2 UA/ml
Hb	14.9 g/dl		
Ht	45.4 %	鼻咽頭培養	
Plt	35.9 万/μl	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	少数
		<i>Staphylococcus aureus</i>	少数
生化学			
BUN	9.1 mg/dl		
Cre	0.3 mg/dl		

表 2 MgSO₄ 投与前後の血清 Mg 値・血漿 Mg²⁺ 値
および Ca²⁺/Mg²⁺ 比の変化

	症例 1		症例 2	
	投与前	1 時間後	投与前	1 時間後
血清 Mg 値 (mg/d)	2.3	3.4	2.0	3.0
血漿 Mg ²⁺ 値 (mmol/l)	0.54	0.66	0.49	0.72
血漿 Ca ²⁺ 値 (mmol/l)	1.16	1.02	1.14	1.18
Ca ²⁺ /Mg ²⁺ 比	2.1	1.5	2.3	1.6
血漿 Mg ²⁺ 値の基準値		0.585 ± 0.005 mmol/L		

療中で重症度は中等症持続型であった。入院前日から咳嗽と喘鳴が出現し、急激に悪化したため入院当日に当科へ紹介受診となった。受診時大発作で、速やかに緊急入院となった。

入院時現症：身長 101.9 cm (+1.6 SD)、体重 15.6 kg (+0.9 SD)、体温 37.8 °C、血圧 112/72 mmHg、心拍数 140 回/分、呼吸数 60 回/分、SpO₂ 94 % (マスク、酸素流量 5 L/分、濃度 100%)。

意識は清明も、呼吸音は減弱し、全肺野で笛声喘鳴を聴取、陥没呼吸も強く認め、喘鳴スコアは 6 点 (呼吸数 1 点、喘鳴 1 点、SpO₂ 2 点、陥没呼吸 2 点) であった。心音は整で雑音は認めず、腹部は平坦軟であった。

入院時検査所見：白血球数は上昇し好中球優位であり、炎症反応の上昇を認めた (表 3)。胸部エックス線検査では肺の過膨張と肺野の透過性亢進を認めたが、浸潤影は認めなかった。

入院後経過：気管支喘息大発作の診断で mPSL 静脈注射 (1.3 mg/kg/回, 1 日 3 回)、アミノフィリン持続点滴静脈注射 (0.6 mg/kg/時)、塩酸イソプロテレンール持続吸入 (酸素流量 10 L/分、濃度 100 %) により治療を開始した。

治療への反応性が悪く、喘鳴は著明に持続し、第 4 病日には持続吸入下でも SpO₂ は 91 ~ 93 % と酸素化が不良となり、胸部単純エックス線検査で右上野と左下野に無気肺を認めるようになった。

治療に反応性の乏しい気管支喘息大発作に対し、MgSO₄ 投与を開始した。投与 30 分で SpO₂ は 91 % から 96 %、呼吸数は 46 回/分から 32 回/分に速やかに改善した。心拍数は 124 回/分から投与後 1

表 3 症例 2 入院時検査所見

静脈血血液ガス分析		Cl	104.1 mEq/l
pH	7.408	Mg	2.0 mg/dl
PCO ₂	31.7 mmHg	Glu	110 mg/dl
HCO ₃ ⁻	19.6 mmol/l	CRP	2.4 mg/dl
BE	- 4.0 mmol/l		
血算		アレルギー	
WBC	18400 / μl	総 IgE	269 IU/ml
Seg	84.5 %	抗原特異的 IgE	
Lymph	10.7 %	(ImmunoCAP 法)	
Mono	4.4 %	ハウスダスト	45.2 UA/ml
Eosino	0.2 %	スギ	<0.35 UA/ml
Baso	0.2 %	Mycoplasma	
RBC	503 万 / μl	IgM 抗体	陽性
Hb	13.5 g/dl	抗体価	160 倍
Ht	39.7 %		
Plt	32.2 万 / μl	気管支吸引痰培養	
生化学		Streptococcus pneumoniae	
BUN	12.5 mg/dl	(PRSP) 2+	
Cre	0.3 mg/dl	Haemophilus influenzae 2+	
Na	138.4 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		

時間で 102 回/分に低下し、喘鳴スコアは 6 点から 5 点に改善した。また本人の呼吸窮迫症状も改善し、1 時間後には入眠可能となった。MgSO₄ は 6 時間毎に 3 日間、計 5 回投与を行い、MgSO₄ の有害事象は認めなかった。mPSL は入院第 7 病日に終了し、塩酸イソプロテレンールは第 8 病日に終了し、全入院期間は 14 日間であった。MgSO₄ 投与前後で tMg 値は 2.0 mg/dl から 3.0 mg/dl、iMg は 0.49 mmol/l から 0.72 mmol/l、iCa/iMg 比は 2.3 から 1.6 に変化した (表 2)。

考 察

MgSO₄ の投与により速やかな大発作の症状改善を認めた 2 症例を経験した。併せて tMg、iMg および iCa を評価し、MgSO₄ 投与に伴う体内変動の一端が明らかになった。

今回の 2 症例は、大発作で入院し初期治療に反応が乏しく、呼吸窮迫が増悪し重症発作と判断したため、MgSO₄ を投与した。投与後の呼吸状態は速やかに改善し、その後人工呼吸管理を導入することは要せず、MgSO₄ 静脈注射が臨床症状の改善に効果的であったと考えられた。従前、気管支喘息発作の治療における MgSO₄ は、欧米のガイドラインでは

明確に治療法の一つとして位置づけられ²⁾、重症例や初期治療に反応が乏しい症例に使用されており⁸⁾、小児気管支喘息発作におけるメタアナリシスでも、その効果が示されている³⁾。今回の症例は改めてそれを裏付ける結果となったが、欧米での比較試験は症例数の少ないものに基づいており、わが国の小児気管支喘息ガイドラインではMgSO₄投与の位置づけは低い。

MgSO₄の投与のタイミングは、初診時の%FEV₁が30%以下の気管支喘息発作の症例にMgSO₄を投与し、中でも%FEV₁が25%以下の重度の気流制限がある症例で呼吸機能を改善させる効果がより高かったとする報告⁹⁾などから一般的には大発作から呼吸不全に陥る時とされる。しかし、GINAのガイドライン²⁾では、 β_2 神経刺激薬吸入や副腎皮質ステロイド薬の全身投与を行い、1時間後に症状の改善が乏しく重症であると判断された場合にMgSO₄投与を考慮しており、従来の一般的投与タイミングよりも早期投与を支持している。本症例におけるMgSO₄の速やかな効果をみても、より早期からMgSO₄を投与することが患児にとって効果的である可能性が考えられる。さらに、後述する副作用の観点からもMgSO₄は安全に使用でき、より積極的な投与を本邦でも検証してみる必要があるだろう。

2症例ともにMgSO₄投与で、1時間後のtMgおよびiMg濃度の上昇を認めた。tMgの内、約70～80%がiMgとして存在し、その生理活性は主にiMgが持つとされる⁴⁾。気管支喘息におけるMgSO₄の作用機序は、iMgが細胞外でiCaのアンタゴニストとして作用し、iCaの平滑筋の収縮作用を抑制することで平滑筋が弛緩すると考えられている^{4,5)}。気管支喘息発作時では、iCa/iMgは高い傾向があり、MgSO₄の投与によりiCa/iMgが低下したとの報告があり、このiCa/iMgの変化が症状の改善に関連があるとしている⁵⁾。今回の2症例とも症状の改善に伴い、iCa/iMgの低下を認めた。MgSO₄の効果判定や投与量の評価にiCa/iMgが有用である可能性がある。

tMg値の正常値は1.8～2.2 mg/dlであるが¹⁰⁾、気管支喘息発作時のtMg値は非発作時より低かったり¹¹⁾、差を認めないとしたりする報告がある¹²⁾。今回の2症例のMgSO₄投与前のtMg値は正常範囲内の濃度であった。一方、iMgの正常値は0.585±0.005 mmol/Lであるが¹⁰⁾、気管支喘息発作時の

iMg値は健常人より低下しているとする報告がある⁵⁾。本症例もMgSO₄投与前のiMg値は低下していた。iMgが低下した理由として、 β_2 神経刺激薬の作用によりiMgの尿中排泄が増大するという考え方があり^{13,14)}。今回の2症例もMgSO₄投与前に塩酸イソプロテレノール持続吸入を施行しており、その結果としてiMgが低下した可能性がある。

気管支拡張効果は、tMgで4～6 mg/dl必要とする報告がある⁴⁾。しかし、今回の2症例とも有効血中濃度には達せず、また臨床活性のあるとされるiMgも正常値より低下していた。さらに、本症例はMgSO₄を反復投与したが、中毒域である8 mg/dlにtMgが達することは無く、臨床的な副反応も認められなかった。実際、MgSO₄を治療域で使用する限り、副作用に関して重篤な報告はない^{9,15)}。MgSO₄の気管支拡張効果における有効血中濃度および中毒域の設定は今後の症例の更なる集積を待つ必要があると考える。

今回の報告は2症例にすぎないため、重症気管支喘息発作に対するMgSO₄の有効性を決定づけるものではないが、今後より多くの症例を蓄積することで、諸外国と同様に本邦でも重症気管支喘息に対する治療の選択肢としてより積極的に捉えられるか検討して見る必要があると考える。また同様に、iMgを含めた血中動態も症例を集積し明らかにすることで、より客観的にその効果を評価し、また投与における注意点も示していくことが出来る。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012（濱崎雄平，河野陽一，海老澤元宏，ほか監修），共和企画，東京，2011。
- 2) Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf (参照 2012-09-10)。
- 3) Mohammed S and Goodacre S: Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 24: 823-830, 2007.
- 4) 四家正一郎：小児気管支喘息と血清マグネシウム。小児臨 51: 1919-1922, 1998.
- 5) Sinert R, Spektor M, Gorlin A, *et al*: Ionized magnesium levels and the ratio of ionized calcium to magnesium in asthma patients before

- and after treatment with magnesium. *Scand J Clin Lab Invest* **65** : 659-670, 2005.
- 6) 星野顕宏, 阿部祥英, 富家俊弥, ほか: 硫酸マグネシウム点滴静注が有効と考えられた気管支喘息呼吸不全の一女兒例. 日小児アレルギー会誌 **24** : 217-224, 2010.
 - 7) 成相昭吉, 石田 華, 藤田秀次郎, ほか: 乳児RS ウィルス細気管支炎症例に対するデキサメサゾン単回皮下注射の入院抑止効果. 日小児会誌 **108** : 1123-1127, 2004.
 - 8) Rowe BH, Camargo CA Jr and Multicenter Airway Research collaboration (MARC) Investigators: The use of magnesium sulfate in acute asthma: rapid uptake of evidence in North American emergency departments. *J Allergy Clin Immunol* **117** : 53-58, 2006.
 - 9) Silverman RA, Osborn H, Runge J, *et al*: IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest* **122** : 489-497, 2002.
 - 10) 野末富男, 小林昭夫: 小児の臨床検査指針 マグネシウム (Mg). 小児診療 **59**(増刊): 123-126, 1996.
 - 11) Haury VG: Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. *J Lab Clin Med* **26** : 340-344, 1940.
 - 12) Kakish KS: Serum magnesium levels in asthmatic children during and between exacerbations. *Arch Pediatr Adolesc Med* **155** : 181-183, 2001.
 - 13) Das SK, Haldar AK, Ghosh I, *et al*: Serum magnesium and stable asthma: Is there a link? *Lung India* **27** : 205-208, 2010.
 - 14) Bos WJ, Postma DS and van Doormaal JJ: Magnesiuric and calciuric effects of terbutaline in man. *Clin Sci* **74** : 595-597, 1988.
 - 15) Cheuk DK, Chau TC and Lee SL: A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* **90** : 74-77, 2005.

IONIZED MAGNESIUM LEVELS IN 2 CASES OF SEVERE ASTHMA
ATTACK BEFORE AND AFTER TREATMENT WITH
INTRAVENOUS MAGNESIUM SULFATE

Ayako YAGAWA, Toshinori NAKAMURA, Tokuo MIYAZAWA,
Yoshifusa ABE, Ryoko ISHIKAWA, Naho HOJO,
Taro KAMIYA, Takanori IMAI and Kazuo ITAHASHI
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

Abstract — We successfully treated 2 cases of severe asthma attack that showed response to initial treatment by intravenous infusion of magnesium sulfate (MgSO₄). Total serum magnesium (tMg) and ionized magnesium (iMg) and ionized calcium (iCa) were measured before and after 1 hour administration of MgSO₄. Compared to before the MgSO₄ administration, both cases showed an increase in tMg and iMg and a decrease in the iCa/iMg rate. We propose that the changes in the iCa/iMg rate may serve as an index of the effect of intravenous magnesium. To clarify the efficacy and safety of intravenous MgSO₄ in the treatment of asthma, many cases should be studied.

Key words: childhood asthma, respiratory failure, MgSO₄, ionized Mg

〔受付：10月10日，受理：12月13日，2012〕